

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-179622

(43)公開日 平成6年(1994)6月28日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A61K 31/59

識別記号

ADS

ADA

ADU

庁内整理番号

9360-4C

7419-4H

FI

技術表示箇所

C07C 401/00

審査請求 未請求 請求項の数3 (全 9 頁)

(21)出願番号

特願平4-334483

(22)出願日

平成4年(1992)12月15日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成4年8月25日 社  
団法人日本生化学会発行の「生化学Vol.64, No.8, 1992」  
に発表

(71)出願人

000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72)発明者

森 陽

東京都八王子市南陽台2丁目4番6号

(72)発明者

本多 厚

東京都多摩市百草1125-2

(72)発明者

池川 信夫

東京都武蔵野市吉祥寺東町2丁目21番5号

(72)発明者

近藤 純代

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬  
株式会社内

(74)代理人

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54)【発明の名称】分化誘導剤

(57)【要約】

(修正有)

【目的】優れた分化誘導作用を有し、ビタミンDの腸管  
Ca吸収作用の少ない、長期間使用してより安全な薬剤  
を提供する。

【構成】26, 27-ジメチル- $\Delta$ 22-1 $\alpha$ , 25-  
ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含  
有することを特徴とする分化誘導剤、抗腫瘍剤および乾  
癬治療剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】26, 27-ジメチル- $\Delta$ 22-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有することを特徴とする分化誘導剤。

【請求項2】26, 27-ジメチル- $\Delta$ 22-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項3】26, 27-ジメチル- $\Delta$ 22-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有することを特徴とする乾癬治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、分化誘導剤に関する。更に詳しくは、分化誘導作用に基づく抗腫瘍剤あるいは乾癬治療剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、臨床上用いられている抗腫瘍剤はアルキル化剤、代謝阻害剤、植物アルカロイド、抗生物質、免疫抑制剤、免疫調節剤など多岐にわたっているが、これらの薬物療法はいまだ完成したとは言いがたい。また、乾癬治療剤として現在使用されているものも、外用ステロイド剤、エトレチナート、メトトレキサートなどがあるが、著効を示すものはいまだ知られていないのが現状である。

【0003】最近、ビタミンDおよびその類縁体に、異常増殖した細胞（癌化や乾癬の皮膚細胞）を正常に戻す分化誘導作用（田中弘文ら：生化学、第55巻、第1323頁、1983年）が見いだされ、また実際にこれらのうち一部のものは抗腫瘍作用（Y. Honma et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 第80巻、第201頁、1983年）、あるいは、抗乾癬作用（S. Morimoto et al., Calcif Tissue Int 第38巻第119頁、1986年）が認められ注目されている。一方、ビタミンDおよびその類縁体の副作用は血中Caを上昇さ

せることにあるが、ほとんどこの作用は腸管Ca吸収作用に基づくものであると言われている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、優れた分化誘導作用を有し、ビタミンDの腸管Ca吸収作用の少ない、長期間使用してより安全な薬剤の開発を目的とした。

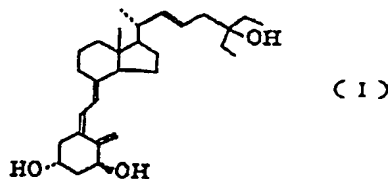
## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の課題を解決するために、種々のビタミンD誘導体を鋭意検討した結果、26, 27-ジメチル- $\Delta$ 22-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールが他の既知のビタミンD誘導体に比べ極めて強い分化誘導作用を有するにも拘らず、腸管Ca吸収作用が少ないことを見だし、その知見に基づき本発明を完成した。

【0006】本発明は、26, 27-ジメチル- $\Delta$ 22-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有することを特徴とする分化誘導剤である。

20 【0007】26, 27-ジメチル- $\Delta$ 22-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（以下化合物Iと略称する。）は下記の式（I）

## 【0008】



30 【0009】を有する。

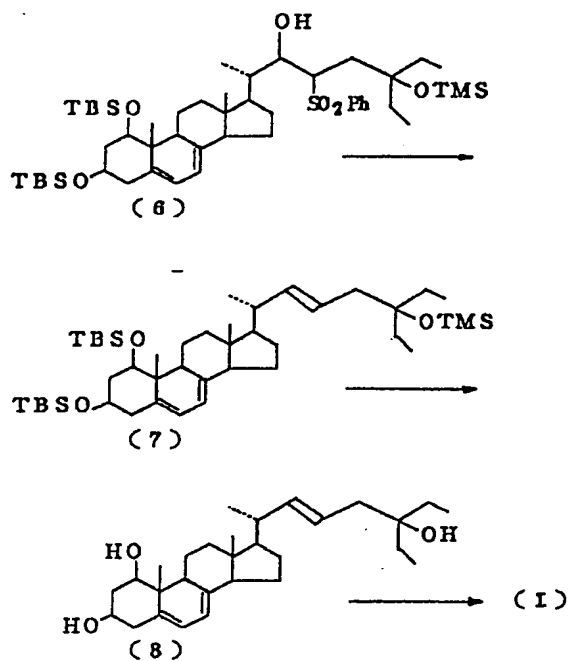
【0010】本発明に係わる化合物（I）は、以下に示す化1, 2の合成経路1に従って製造することができる。

## 【0011】合成経路1

## 【化1】

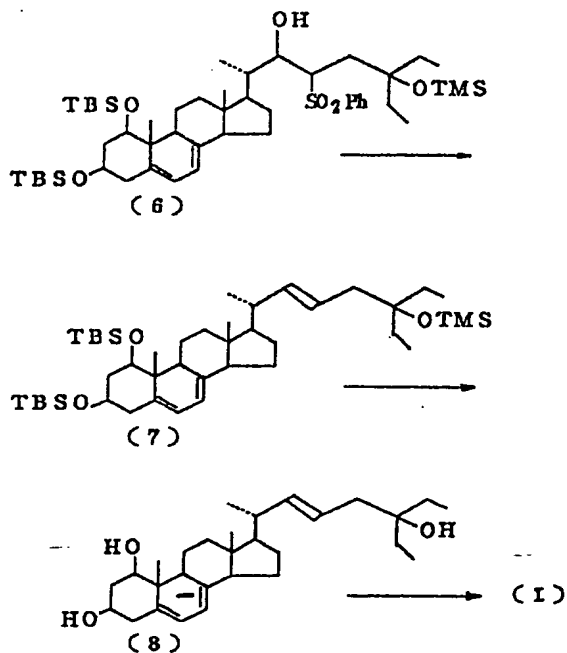
3

4



【0012】

【化2】



【0013】出発原料として用いられる $1\alpha, 3\beta$ -ジアセトキシ-23, 24-ジノルコール-5-エン-22-オール(化合物2)は、既知の方法〔池川ら、Chem. Pharm. Bull.、第32巻、第3866頁(1984)〕に従って合成される。

【0014】化合物(2)のアリル位(7位)の炭素をN-ブロモコハク酸イミドで臭素化し、ついで脱臭素化することで、5, 7-ジエン(化合物3)に導く。次に22位水酸基を酸化してアルデヒド(化合物4)にする。本反応の酸化剤としては、1級アルコールをカルボ

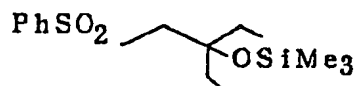
5

ン酸まで酸化せずアルデヒドで止まるものがよく、ビリジニウムクロクロメートなどのクロム酸類、およびDMSO-塩化オキザリルが用いられる。

【0015】化合物(3)の1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -位水酸基の保護基はアセチル基(Ac)であるが、強有機塩基に対して反応性が大きい為、塩基に安定な保護基に変換する。

【0016】化合物(4)をメタノールまたはエタノール中で水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウム水溶液と作用して加水分解して、1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ化

合物にし、保護基を導入した。対応する保護基として

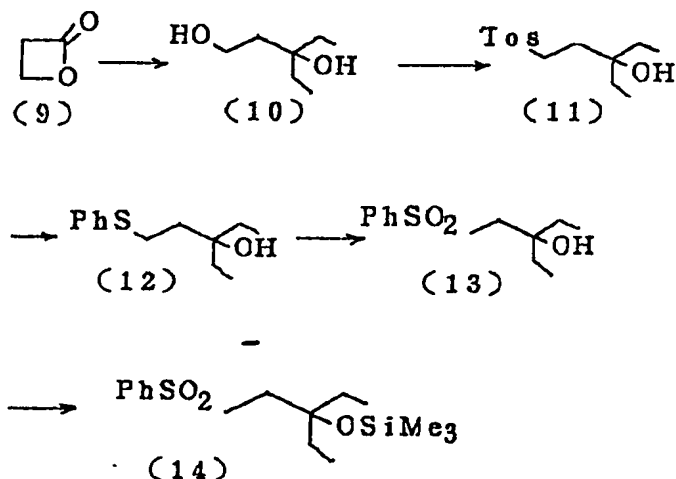


(II)

【0019】をテトラヒドロフラン(THF)中、-60~-78℃でn-ブチルリチウムやリチウムジイソプロピルアミド(LDA)などの強有機塩基により化合物(14)のアニオン種を形成させ、次いでアルデヒド化合物(5)を加えることで $\beta$ -ヒドロキシスルホン(化合物6)が得られる。使用するスルホン化合物(14)および有機塩基はアルデヒド化合物(5)に対して1.2~2.0倍用いる。

【0020】 $\beta$ -ヒドロキシスルホン化合物(6)は燐酸二水素ナトリウムで飽和したメタノール中、過剰のナトリウムアマルガムで処理することで、22, 23-トランスオレフィン(化合物7)が得られる。化合物

(7)より1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25位の水酸基の保護基であるシリル基を除去し、5, 7, 22-トリエンのトリオール(化合物8)が得られる。



リル基(TBS)などのシリルエーテル型、メトキシメチル基やテトラヒドロピラニル基などのアセタール型保護基が挙げられるが、安定性があり、除去も容易なTBS基が好ましい。かくして、1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -TBS化アルデヒド(化合物5)が得られる。

【0017】次に、P. J. Kocienski [J. Chem. Soc. Perkin I, 第829頁(1978年)]の方法に従い、アルデヒド体(化合物5)と式(II)で表される光学活性スルホン化合物(化合物14)式(II)

【0018】

【0021】シリル保護基は、LiBF<sub>4</sub>やn-Bu<sub>4</sub>NFの作用で容易に除去される。かくして得られたトリエン化合物(8)は中圧水銀灯による光照射後、熱異性化することにより目的とするビタミンD<sub>2</sub>誘導体が得られる。

【0022】なお、側鎖として用いられるスルホン化合物(14)は市販の(R)-(-)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル(化合物9)から、デルーカ [J. Org. Chem., 第53巻, 第3450頁(1988年)] および辻 [Bull. Chem. Soc. Japan, 第62巻, 第3132頁(1989)]の方法に準じて合成した。その合成経路2に示す。

【0023】合成経路2

【0024】本発明の分化誘導剤は、常法により化合物(1)の固体または液体の製剤を調製し、経口または非経口で投与する。経口投与用固形製剤は、粉末剤、顆粒

剤、錠剤、丸剤、カプセル剤などである。非経口および経口投与用液体製剤は、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、アルコール溶液剤、油性溶液剤などの形態

で使用することができる。

【0025】本発明の分化誘導剤を経口投与用固形製剤にする場合は、必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤などの固形経口製剤とすることができる。賦形剤としては、たとえばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、りん酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

【0026】崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチゾル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。

【0027】結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファー化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウムアルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。

【0028】滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

【0029】抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキシルエーテル（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 $\alpha$ -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

【0030】コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ポリビニルアセテートフタレート、セラックなどが挙げられる。

【0031】着色剤としては、たとえばタール色素、酸化チタンなどが挙げられる。

【0032】矯味矯臭剤としては、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

【0033】界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0034】可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

【0035】非経口および経口投与用液剤の担体としては、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、中鎖脂肪酸のトリグリセライドエステル、植物油、油状エステルなどの常用溶媒があり、必要に応じて適当な湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、甘味量、香料、保存剤を添加することができる。

【0036】これらの医薬品として、許容される添加物はいずれも、一般的に製剤に用いられるものが使用できる。

【0037】成人を治療する場合、化合物Iは成人1人に対して、1回0.001 $\mu$ g~1000 $\mu$ g、好ましくは0.05 $\mu$ g~500 $\mu$ gを1~5日に1回投与される。患者の年齢、体重、症状などによりその投与量を適宜増減することができる。

【発明の効果】本発明の有効成分である化合物Iは、強力な分化誘導作用を示し、Ca代謝活性は弱いので、優れた分化誘導剤である。

【実施例】以下に実施例、試験例および製剤例を示し、本発明を具体的に説明する。

#### 【0038】実施例1

(24R)-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシ-26, 27-ジメチルビタミンD<sub>2</sub>(I)の合成

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジアセトキシ-23, 24-ジノルコラー5, 7-ジエン-22-オール(3)の合成

1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジアセトキシ-23, 24-ジノルコラー5-エン-22-オール(2) (1.983g, 4.59mmol)の四塩化炭素溶液(120ml)にN-ブロモコハク酸イミド(1.169g, 6.57mmol)を加え、窒素下に、75分還流した。結晶を濾別後、濃縮し、残渣をTHF(100ml)に溶解し、n-Bu<sub>4</sub>NBr(50mg)を加え室温で50分攪拌した。更に、n-Bu<sub>4</sub>NFの1MTHF溶液(16ml, 1.6mmol)を加え、室温で30分攪拌した。減圧で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7：3）に付し標記の5, 7-ジエン体

(3)を得た(745mg, 1.73mmol, 37.7%).

[0039]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)

0.64 (3H, s) 18-Me  
1.02 (3H, s) 19-Me  
1.04 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ) 21-Me  
2.02 (3H, s)  $\text{COCH}_3$   
2.09 (3H, s)  $\text{COCH}_3$  -  
3.1~3.75 (2H, m) 22- $\text{CH}_2$   
4.98 (2H, m) 1-H, 3-H  
5.40, 5.68 (1H, m) 6-H, 7-H

[0040] 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジアセトキシ-23, 24-ジノルコラー-5, 7-ジエン-22-オール (4)

前項で得られた5, 7-ジエン-22-オール(化合物3)(650mg, 1.49mmol)のジクロロメタン溶液(100ml)にビリジニウムクロクロメート(975mg, 4.52mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。固体を濾別し濾液は飽和炭酸ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=17:3で溶出)に付し標記22-アルデヒド体(4)を得た(484mg, 1.13mmol, 収率76%)。

[0041]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)

0.68 (3H, s) 18-Me  
1.03 (3H, s) 19-Me  
1.16 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ) 21-Me  
2.06 (3H, s)  $\text{COCH}_3$   
2.11 (3H, s)  $\text{COCH}_3$   
5.06 (2H, m) 1-H, 3-H  
5.49 (2H, m) 6-H, 7-H  
9.70 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ) 22-CHO

[0042] 1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-23, 24-ジノルコラー-5, 7-ジエン-22-オール (5)

化合物(4)(480mg, 1.12mmol)を0.1Nの水酸化カリウムのメタノール溶液(45ml)に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下でメタノールを留去して得られた1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ジヒドロキシ体はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1)に付し精製した(259mg, 0.752mmol, 67%)。前記ジヒドロキシ体のビリジン-DMF溶液(20ml-5ml)にtert-ブチルジメチルシリルクロリド(380mg, 2.52mmol)を加え、40℃で7時間攪拌した。常法に従って処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1で溶出)で精製し標記TBS保護の5, 7-ジエン-22-アルデヒドを得た(305.5mg, 0.533mmol, 71%)。

[0043]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)

0.09 (12H, s)  $\text{SiMe}_3$   
0.67 (3H, s) 18-Me  
0.90 (18H, s)  $\text{Si}^t\text{Bu}$   
1.15 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ) 21-Me  
3.76 (1H, bs) 1-H  
4.00 (1H, m) 3-H  
5.40, 5.67 (2H, m) 6-H, 7-H  
9.61 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ) 22-CHO

10 [0044] (24R)-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ -ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-26, 27-ジメチル-25-トリメチルシリルオキシエルゴスター-5, 7, 22(E)-トリエン (7)

ジソプロピルアミン(0.10ml)とn-ブチルリチウム(1.3Mヘキサン溶液, 0.48ml)から調整したリチウムジイソプロピルアミドのTHF溶液(5ml)に-78℃で3-エチル-2(R)-メチル-1-フェニルスルホニル-3-ペンタノールのトリメチルシリルエーテル(化合物14)(161mg, 0.47mmol)のTHF溶液(5ml)を滴下し、同温度にて1時間攪拌した。この溶液に22-アルデヒド(化合物5)(122.5mg, 0.214mmol)のTHF溶液(5ml)をゆっくり滴下し同温度で4時間攪拌した。反応終了後、飽和の塩化アンモニウム水溶液(15ml)を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。常法に従って後処理を行い、22-ヒドロキシ-23-フェニルスルフォニル体(化合物6)のジアステオマー混合物を得た(82mg, 90 $\mu\text{mol}$ , 42%)。このスルホニル化合物のTHF溶液(20ml)とリン酸水素二ナトリウムの飽和メタノール溶液(20ml)を混合し、氷冷下に5%ナトリウムアマルガム(3.6g)を加え、同温度にて3時間、室温で3時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、沈澱物をセライト濾過した。濾液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣を中圧液体クロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製して標記化合物(7)を得た(36.5mg, 48.3 $\mu\text{mol}$ , 54%)。

[0045]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)

0.09 (9H, s)  $\text{SiMe}_3$   
0.10 (12H, s)  $\text{SiMe}_3$   
0.60 (3H, s) 18-Me  
0.78 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ) 26-, 27-Me  
0.90 (18H, s) 19-Me  
3.77 (1H, m) 1-H  
4.14 (1H, m) 3-H  
5.3~5.8 (4H, m) 6-, 7-, 22-, 23-H

50 [0046] (24R)-26, 27-ジエチルコレス

ター5. 7. 22 (E) - トリエン-1 $\alpha$ . 3 $\beta$ . 25  
- トリオール (8)

シリル保護体 (化合物7) (36. 5 mg, 48. 3  $\mu$ mol) のTHF溶液 (15 ml) に、<sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NFの1 M THF溶液 (0. 6 ml) を加え、50℃で1時間攪拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層は食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: i-プロパノール=9:1) で分離し、更に高速カラムクロマトグラフィー (Zolbax Sil, n-ヘキサン: i-プロパノール=98:2) で分取精製し化合物 (8) を得た (17. 5 mg, 38  $\mu$ mol, 79%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)

0. 70 (3H, s) 18-Me  
0. 91 (6H, t, J=7 Hz) 26-, 27-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
0. 95 (3H, s) 19-Me  
3. 73 (1H, m) 1-H  
4. 05 (1H, m) 3-H  
5. 2~5. 7 (4H, m) 6-, 7-, 22-, 23-H

(24R) - 1 $\alpha$ . 25-ジヒドロキシ-26. 27-  
ジメチルビタミンド<sub>2</sub> (I)

化合物 (8) (17. 5 mg, 38  $\mu$ mol) をベンゼン-エタノール混合溶媒中 (90 ml-40 ml)、アルゴン気流下、4分間照射 (中圧水銀灯) を行った。1時間の加熱還流で熱異性化をし、溶液を濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、次いで高速液体クロマトグラフィー分取 (Zolbax Sil, ヘキサン: i-プロパノール=98:2) で標記化合物 (I) を得た (1. 41 mg, 3. 07  $\mu$ mol, 8%)。

【0047】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)

0. 52 (3H, s) 18-Me  
0. 87 (6H, t, J=7. 2 Hz) 26, 27-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
0. 93 (3H, d, J=6. 7 Hz) 28-Me  
0. 95 (3H, d, J=6. 8 Hz) 21-Me  
4. 23 (1H, m) 3-H  
4. 43 (1H, m) 1-H  
5. 00 (1H, m) 19-H  
5. 33 (3H, m) 19, 22, 23-H  
6. 00 (1H, d, J=11. 2 Hz) 7-H  
6. 38 (1H, d, J=11. 2 Hz) 6-H

【0048】MASS

456 (M<sup>+</sup>, 3%)  
438 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 10%)  
420 (M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O, 10%)  
402 (5%)  
115 (B<sup>+</sup>)

【0049】UV (エタノール)

$\lambda_{max}$ =267 nm,  $\lambda_{min}$ =229 nm

$A_{max}/A_{min}$ =1. 34

【0050】参考例

側鎖前駆体スルホン化合物 (14) の合成

合成経路2に従って合成したスルホン化合物のスペクトルデータをまとめ以下に示す。

【0051】3-エチル-2 (R) -メチル-1-フェニル  
スルホニル-3-ペンタノールトリメチルシリルエ  
テル (14)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)

0. 04 (9H, s)  
0. 79 (6H, t, J=7. 0 Hz)  
1. 08 (3H, d, J=6. 8 Hz)  
1. 40 (3H, d, J=7. 0 Hz)  
1. 43 (2H, d, J=7. 0 Hz)  
2. 22 (1H, m)  
2. 80 (1H, dd, J=9. 6, 14. 2 Hz)  
3. 49 (1H, d, J=14. 2 Hz)  
7. 50~8. 00 (5H, m)

【0052】製剤例1

中鎖脂肪酸のトリグリセライドエステル1 Kgに化合物I 1 mgを溶解した。また、別途に下記組成の軟カプセル皮膜成分を加温溶解した。軟カプセル製造機を用いて常法により1カプセル中に化合物Iを0. 1  $\mu$ gを含有する軟カプセルを製造した。

(軟カプセル皮膜組成)

ゼラチン	100. 0重量部
グリセリン	20. 0重量部
D-ソルビトール	10. 0重量部
エチルパラベン	0. 2重量部
酸化チタン	1. 5重量部
水	15. 0重量部

【0053】製剤例2~4

同様に1カプセル中にそれぞれ0. 001、0. 01、1  $\mu$ gの化合物Iを含む軟カプセルを製造した。

【0054】製剤例5

化合物I 5 mg、乳糖3500 g、コーンスターチ500 g、ポリビニルピロリドン10 gをよく混合し、常法によりエタノールで造粒、乾燥後整粒した。

【0055】これにステアリン酸マグネシウム10 gを加えて混合後、常法により、1錠中に化合物Iを0. 1  $\mu$ g含有する錠剤を製造した。

【0056】製剤例6~8

同様に1錠中にそれぞれ0. 001、0. 01、1  $\mu$ gの化合物Iを含む錠剤を製造した。

【0057】試験例1 (分化誘導作用)

10重量%の仔ウシ血清と80  $\mu$ g/mlのゲンタマイシンを加えたRPMI-1640培養液を調製し、1 ml 1当り、 $2 \times 10^5$ 個のヒト白血球由来ガン細胞HL-

60を移植し、炭酸ガス気流中にて、37℃、96時間、培養した。

【0058】化合物Iまたは1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（以下、化合物IIと略称する。）をエタノールに溶解して種々の濃度の被験薬を調製した。

【0059】各被験液をそれぞれ別個の培養液中に添加して、NBT還元能に対する各作用をC. Farelliらの方法（Cancer Res 第42巻、第445頁1982年）に従って測定した。

【0060】被験薬を含まない培養液を対照群とし、これについても被験薬と同様の処理と測定を行った。

【0061】その結果を図1に示す。化合物Iは明らかに分化誘導作用を示し、その程度は化合物IIの10～100倍と考えられる。

【0062】試験例2

川島らの方法（日薬理誌 第74巻、第267頁、19

78年）で作成したビタミンD欠乏ラット（ウイスター系、雄）を1群8～9匹とし試験に供した。

【0063】化合物Iと化合物IIを0.05mlのエタノールに溶かした種々の濃度の被験薬をそれぞれの群の動物の静脈内に1回投与した。

【0064】対照群には同量のエタノールのみを同様に投与した。Omdahlらの方法（Biochemistry 第10巻、第2935頁、1971年）に従い、投与の1日後に各群の動物を麻酔下で腸管を結紮した腸管に<sup>45</sup>Caを含むbicarbonate Bufferを注入し、30分後に腸管を摘出した。この腸管を灰化後、塩酸にて溶解し、残存する<sup>45</sup>Caおよび注入した<sup>45</sup>Caの放射能を測定した。

【0065】その結果を表1に示す。

【0066】

【表1】

化合物	用量(nmol/100g)	腸管Ca吸収量(%)
対照	0	54.14
I	0.01	61.75
	0.1	76.18
II	0.01	76.30
	0.1	81.63

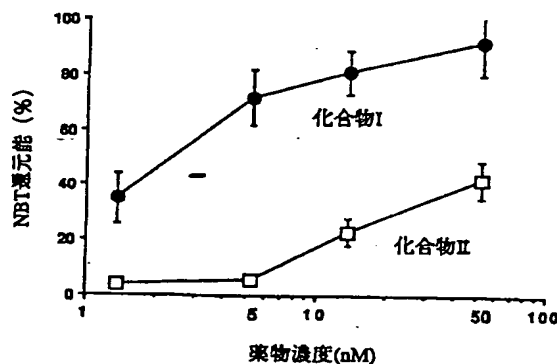
【0067】ビタミンDの副作用に通じる血中Ca上昇作用は、腸管Ca吸収作用がほとんど反映している。上記の結果の様に、化合物Iは化合物IIと比べて、明らかに約10倍弱く、薬効と毒性の分離度は化合物IIの1,000～10,000倍であることが明かとなっ

た。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は縦軸にNBT還元能、横軸に化合物Iの濃度を示した相関図である。

【図1】





フロントページの続き

(72)発明者 中島 宣雅  
東京都八王子市北野町568 フォート北野  
619号

(72)発明者 中山 秀幸  
東京都八王子市下柚木30-1 あけぼの荘  
206号  
(72)発明者 岡崎 光洋  
静岡県駿東郡清水町伏見4番地9